

Коновальчик Мария Алексеевна

Анализ изменений общих и специфических реактивов сыворотки крови у пациентов с нарушениями углеводного обмена в зависимости от антигенов группы крови

1.5.4 Биохимия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Новосибирск - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент

Телесманич Наталья Робертовна

Официальные оппоненты:

Бородулин Владимир Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»

Зубова Анна Владимировна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.242.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», по адресу: 630117, г.Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» и на сайте <http://frcftm.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук

Русских Галина Сергеевна

Общая характеристика работы

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Нарушения углеводного обмена включают молекулярно-метаболические многофакторные процессы, характеризующиеся специфическими дефектами взаимодействия генетических, эпигенетических, протеомных и метаболических факторов (Кононенко и др., 2020, Dedov et al., 2019). Несмотря на очевидные достижения в понимании механизмов риска развития и течения сахарного диабета (СД), определенных успехов в лечебно-диагностическом процессе, распространенность этого заболевания во всем мире увеличивается (Cosentino et. al., 2020, Недогада и др., 2018). Иммуноглобулины разных классов играют решающую роль в иммунных реакциях, определяющих степень воспалительного процесса (Четина и др., 2019), который, как показано, многими исследователями может индуцировать нарушения метаболизма глюкозы (Данилова и др., 2020), однако взаимосвязь биохимических процессов с иммунными реакциями находится на стадии изучения (Зубаткина и др., 2015; Дедов и др., 2019; Andersen et. al., 2017). В доступной литературе последних лет взаимосвязь между уровнем реактинов и нарушениями углеводного обмена, приводящая к диабету в зависимости от принадлежности к определенным группам крови не описана. Вопросы, касающиеся состояния клеточного и гуморального иммунитета, уровень секреторных иммуноглобулинов при «бессимптомном» сахарном диабете и других типах, изучение аллергизации организма при сахарном диабете 1 типа (СД1); изменение уровня реактинов в динамике при сахарном диабете 2 типа (СД2) и при терапии инсулином продолжают оставаться недостаточно изученными. По данным зарубежных исследователей (Klamt et al., 2015) существует связь между IgE-опосредованной аллергизацией и СД1. Известно, что уровень сывороточного IgE является маркером генетически обусловленного типа иммунной реактивности, который отражает вероятный баланс Th1 воспалительного / Th2 противовоспалительного пути (Sandford et al., 1996). Усиление поликлонального IgE ответа считают маркером экспансии Th2 иммунобиохимического противовоспалительного каскада (Ehigiator et al., 2000). Ряд авторов утверждают, что СД1 характеризуется иммунологической реакцией, в которой доминируют Th1 клетки и биохимические звенья воспалительной реакции, в то время как IgE-опосредованная аллергия связана с Th2 клетками. В соответствии с Th1/Th2 – гипотезой, иммунная система развивается либо через Th1, либо через Th2 клетки. Это будет означать, что

развитие IgE-опосредованной аллергии будет понижать риск развития СД1 (Роер, 2003). Изучение взаимосвязи тучных клеток и IgE людей с метаболическим синдромом и диабетическим статусом показывает, что такая обычная функция IgE, как активация тучных клеток (Mee Kyoung Kim et al., 2018, Xu et al., 2018) играет критическую роль в возникновении СД2. Предполагается, что уровень активности протеазы тучных клеток и IgE могут служить факторами риска при нарушении уровня глюкозы натощак (Brian et al., 2017, Zhen Wang et al., 2011). В индукции синтеза IgE участвуют гормоны. Кортизол, инсулиноподобный фактор роста 1, они действуют как сигналы для переключения В-лимфоцитов на синтез IgE (Li et al., 2002). Известно, что IgE отличаются от иммуноглобулинов других классов уникальной способностью фиксироваться на наружной мембране клеток, благодаря строению Fc-фрагмента, состоящего из трех высокоаффинных доменов, которых нет у других классов иммуноглобулинов (Katoh et al., 2000). Установлено, что рецепторами для IgE (IgE связывающими факторами) является экспрессируемый на базофилах и клетках Лангерганса FcεRI высокоаффинный рецептор, а также низкоаффинный рецептор FcεRII или CD 23, представленный на Т- и В-лимфоцитах и дендритных клетках (Медуницин, 1999). Экспрессия рецепторов для IgE на клетках островков Лангерганса, в частности: FcεRI; CD14; FcεRII (CD23) и участие этих рецепторов в созревании клеток островков Лангерганса (Хаитов, 2013; Katoh et al., 2000) свидетельствует, что они могут быть опосредованными маркерами нарушений углеводного обмена разной степени тяжести и отражать роль IgE в формировании полноценности клеток, отвечающих за продукцию инсулина. Существует мнение, что различия в адаптивных возможностях лиц с разными группами крови системы АВ0 не имеют фатального характера, однако, показано, что обладатели А(II) группы крови имеют повышенный уровень инсулина и кортизола. А группу крови 0(I) обычно используют как донора – ткани поджелудочной железы для изучения антител к островкам Лангерганса. Показано, что люди с группой крови 0(I) намного устойчивее к стрессу, чем с А(II), если последние попадают в травмирующую ситуацию, то выход из нее и восстановление организма обычно занимает больше времени, чем у обладателей других групп крови (Гильмиярова и др., 2019, Xu et al., 2018, Селезнева и др., 2017, Oner et al., 2016, Lai et al., 2012; Оспельникова и др., 2009). Изучение закономерностей IgE поликлонального ответа в зависимости от изменения уровня глюкозы в крови и антигенов группы крови поможет обозначить ранние признаки нарушения углеводного

обмена и путем «мягкой» коррекции предотвратить развитие диабета и усовершенствовать лечение.

Цель и задачи исследования. Анализ показателей уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) во взаимосвязи с уровнем общего IgE и продукцией специфических IgE к инсулину в зависимости от фенотипа группы крови и выраженности нарушений углеводного обмена.

1. Определить возможную взаимосвязь принадлежности фенотипов системы групп крови (AB0) с предрасположенностью к нарушениям углеводного обмена и возникновением нарушения толерантности к глюкозе.

2. Определить диапазон общего IgE и специфического IgE к инсулину у людей с нормальным уровнем глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в зависимости от антигенных детерминант групп крови человека.

3. Провести анализ значений уровня общего IgE у лиц с предиабетом и пациентов с СД2 во взаимосвязи с углеводным фенотипом групп крови человека.

4. У пациентов с предиабетом и сахарным диабетом изучить уровень специфических IgE к инсулину в сравнении с контрольной группой.

5. Оценить информативность изменений уровня специфического IgE к инсулину для раннего выявления нарушений углеводного обмена.

Научная новизна. Впервые установлена возможность ранней диагностики нарушений углеводного обмена на основе особенностей индукции IgE специфичного к инсулину, при формировании предиабета и для выявления скрытого диабета (приоритет № 2018121386), при ранних нарушениях углеводного обмена, которые не демонстрируют выраженных критериев сахарного диабета и являются трудно диагностируемыми. Полученные результаты позволили расширить представление о молекулярных механизмах формирования нарушений углеводного обмена, связанного с воспалением, маркером которого является понижение уровня IgE и противовоспалительной реакцией при повышении уровня IgE в сочетании с особенностями метаболизма, связанными с детерминированностью фенотипов групп крови. Впервые определен диапазон общего IgE у людей с нормальным уровнем глюкозы и HbA1c и проведен анализ значений уровня сывороточного IgE при СД2 во взаимосвязи с антигенами групп крови человека. Впервые изучен уровень специфических IgE к инсулину у людей с нормальным уровнем глюкозы и HbA1c и у

пациентов с сахарным диабетом разных типов и показана диагностическая значимость отношения показателей IgE к инсулину и уровню инсулина в разных возрастных категориях и группах крови. Впервые дана характеристика реакций IgE сывороточного и IgE инсулин-специфического ответа у пациентов с нарушением гликемии натощак (при предиабете).

Теоретическая и практическая значимость. На основании анализа молекулярных механизмов взаимосвязи между уровнем гликемии, вида нарушений углеводного обмена и детерминированности групп крови, обосновано положение о роли IgE, как маркера воспалительной реакции, определяющей предрасположенность к СД. Проанализированы коррелятивные связи фенотипов системы групп крови АВ0 пациентов с разной степенью нарушения углеводного обмена, на основании которых можно обосновать критерии прогнозирования предрасположенности к СД и его течения. Полученные результаты изучения уровня общего IgE и уровня специфического IgE к инсулину при нарушении толерантности к глюкозе могут повысить эффективность лабораторной диагностики и лечения на основе анализа вариабельности клинически важных показателей крови. В теоретическом аспекте фактический материал конкретизирует наши представления о формировании аутоиммунных процессов при СД разных типов. Выделены группы риска, определены дополнительные прогностические критерии, на основании которых разработан способ и получен патент на изобретение: «Способ ранней диагностики нарушения углеводного обмена» (Патент 2695073 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01). Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И. и др.- опубл. 19.07.2019, Бюл.№20).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности индукции общего IgE и специфического IgE к инсулину, уровня инсулина, глюкозы и HbA1c характеризуются индивидуальностью в зависимости от группоспецифических гликопротеинов крови человека и нарушений углеводного обмена.
2. Изменение уровня общего IgE при предиабете у 0(I) и A(II) групп крови повышается, а при манифестации СД2 предполагает развитие воспалительного процесса (понижение уровня IgE) в отличие от людей с B(III) и AB(IV) группой крови, у которых развитие предиабета и сахарного диабета сопровождается аллергической реакцией.

3. При нарушении углеводного обмена уровень IgE к инсулину понижается, а уровень инсулина возрастает не зависимо от групп крови, поэтому отношение специфического IgE к инсулину и уровню инсулина (IgEинс/инс) указывает на признаки развития предиабета.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на зарубежных и российских конференциях с международным участием: «Обмен веществ при адаптации и повреждении» 2016, 2017, 2019, 2021; Итоговых научных сессиях РостГМУ 2016-2020 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2017»; г.Санкт-Петербург; Международном интеллектуальном конкурсе аспирантов «UNIVERSITYSTARS - 2017», 30.12.17 г., г. Москва; Международной научно-практической конференции «Научный диалог: Вопросы медицины» 2019 г. Санкт-Петербург; International research and practice conference News of science and education, Sheffield 2016-2020.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ: 15 – в базе данных РИНЦ, из них 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, базы данных Scopus и Web of Science, получен патент РФ № 2695073.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах, содержит введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, заключение и выводы, иллюстрирована 35 таблицами и 8 рисунками. Библиография представлена 84 отечественными и 145 зарубежными источниками.

Личный вклад соискателя в работу. Все исследования выполнены лично автором на базе кафедры общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации и лечебно-диагностической компании «Лонга Вита», Ростов-на-Дону.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты исследования. В работе использовали сыворотки 241 обследуемых от 18 до 90 лет (Рисунок 1). Верификация, диагноз сахарного диабета и степень компенсации углеводного обмена устанавливалась квалифицированными специалистами г. Ростова-на-Дону согласно рекомендациям ВОЗ (WHO, 1999, с

дополнениями, 2006, 2013) и «Национальным стандартам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2002). Из исследования были исключены: гемолизированная, липемичная сыворотки; наличие IgE-антител, характерных для аллергических атопических, анафилактических заболеваний; индивиды с положительными результатами на яйца глист. Весь контингент был разделен по группам крови и на 4 подгруппы по уровню глюкозы и HbA1c: подгруппа 0 - контрольная группа, включающая контингент с нормальным уровнем глюкозы (4,2-6,1 ммоль/л) и HbA1c (4,0-6,2 %); подгруппа 1 - показатели глюкозы и HbA1c по нижней границе нормы и ниже нормы (глюкоза 2,2-4,1 ммоль/л; HbA1c 3,7-5,0 %); подгруппа 2 - показатели глюкозы и HbA1c по верхней границе нормы и тенденции к превышению нормы (глюкоза 6,2-7,8 ммоль/л; HbA1c 5,9-6,9 %) (предиабет); подгруппа 3 - выраженное нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза 8,0-20,3 ммоль/л; HbA1c 6,7-13,6 %).

Методы. Биохимические показатели: концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью энзиматического колориметрического метода без депротеинизации (Набор «ГЛЮКОЗА-ОЛЬВЕКС», производитель ООО «Ольвекс Диагностикум», г. Санкт-Петербург). Процентное содержание HbA1c определяли с помощью метода, основанного на аффинной хроматографии в микроколоне гликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови (Набор для определения гликогемоглобина (HbA1c) в крови «Гликогемотест», г. Москва). Определение количества специфического инсулина в сыворотке крови осуществляли с помощью метода твердофазного одностадийного ИФА (иммуноферментного анализа) «сэндвич»-типа (Набор «Инсулин ИФА (Merckodia Insulin ELISA)», производитель Merckodia AB, Швеция. Чувствительность набора составляет 1,76 мкЕ/мл). **Иммунохимические показатели:** метод определения содержания общего IgE в сыворотке крови человека твердофазным «сэндвич»-ИФА («Тест-система иммуноферментная для количественного определения общего иммуноглобулина E в сыворотке (плазме) крови человека (ДС-ИФА-IgE-общий)», НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород. Чувствительность набора составляет 2,5 кМЕ/л). Метод определения содержания аллергенспецифического IgE к инсулину в сыворотке крови человека методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА («Набор реагентов для качественного иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE-

антител в сыворотке крови (IgE-АТ-ИФА)», производитель НПО «Иммунотекс» г. Ставрополь. Чувствительность набора составляет не менее 50 КЕ/л). Определение группы крови - «ЭритроТест» - моноклональные антитела к антигенам группы крови анти-А, анти-В и анти-АВ в реакции агглютинации на планшете (Набор «ЭРИТРОТЕСТ™ - ЦОЛИКЛОНОВ анти-А, анти-В и анти - АВ диагностических жидких для определения групп крови человека системы АВ0 (антитела моноклональные анти-А, анти-В, анти-АВ)» производство ООО «Гематолог», г. Москва).

При статистической обработке результатов использовали стандартный пакет STATISTICA версии 13.0. Корреляционный анализ проводился по Спирмену (r). Были использованы средние величины и непараметрические критерии распределения значений при выборках малого объема. Значимость различий количественных признаков двух независимых групп вычисляли по критерию Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждения

Оценка изменений биохимических показателей углеводного обмена в зависимости от детерминант групп крови и продукции IgE.

В таблице 1 представлены сводные результаты по корреляции парной зависимости показателей углеводного обмена при изучении общего и специфического IgE для разных групп крови. Таким образом, на выборке из 241 человек мы можем констатировать, что наблюдается сильная прямая взаимосвязь между фенотипом 0(I) группы крови и гликемией натощак (нарушение углеводного обмена) ($r=0,9$), а также возникновением СД1 у А(II) группы крови ($r=1,0$). Контингент с В(III) группой крови, по всей видимости, наименее подвержен риску возникновения СД1 и СД2, так как наблюдается слабая корреляционная зависимость ($r=0,5$) или ее отсутствие. Фенотип детерминант клеток АВ(IV) незначительно подвержен нарушениям углеводного метаболизма, но имеет риск возникновения СД1 больше, чем группа крови В(III). Полученные факты можно объяснить следующими метаболическими закономерностями. Олигосахаридные компоненты гликопротеинов мембран клеток выполняют роль информационных структур или антигенных детерминант, обеспечивающих передачу сигнала в клетку при помощи рецепторов - лектинов. Так, групповая специфичность крови определяется составом антигенных детерминант, сосредоточенных на внешней поверхности мембран эритроцитов, что свидетельствует о важной информационной роли углеводов в

обеспечении иммунитета организма (Слесарев, 2009; Телесманич и др., 2008). Известно, что 0(I) группа крови имеет на своей поверхности простейший набор углеводов, представленных только фукозой, поэтому первооткрыватели ее назвали «нулевой» 0(I), имея ввиду отсутствие дополняющих антигенов (D'Adamo et al., 2002; Слесарев, 2009). Интересно, что для выявления антител к антигенам островков Лангерганса используют ткань поджелудочной железы именно 0(I) донора (Хайтов, 2013; Arias et al., 2000). Группа крови А(II) представлена углеводными детерминантами фукозы и N-ацетилгалактозамина; В(III) -фукозы и D-галактозы; АВ(IV) - фукозы N-ацетилгалактозамина и D-галактозы. Можно предположить, что фукоза и экранируемость её N-ацетилгалактозамином обуславливает формирование толерантных к глюкозе и инсулину состояний и не обеспечивает чувствительность клеток к инсулину. Неэкранируемая D-галактоза на поверхности клеток В(III) может гидролизоваться 3 ферментами в организме человека: галактокиназой, галактозо-1-фосфатом уридилтрансферазой и УДФ-галактозо-4-эпимеразой, легко превращаясь в глюкозу (Слесарев, 2009).

Влияние уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина на уровень общего IgE, в зависимости от углеводных детерминант групп крови.

В контрольных группах у контингента с нормальной глюкозой, всех групп крови, не наблюдается отличий показателей общего IgE – он составляет в среднем 102 кМЕ/л (Таблица 2). Максимальный всплеск общего IgE у 0(I) и А(II) групп крови наблюдался в подгруппе 2 (глюкоза 6,2-7,8 ммоль/л). Общий IgE составлял $261,88 \pm 86,8$ кМЕ/л для 0(I) группы крови, а для А(II) - $209,19 \pm 103,57$ кМЕ/л (Таблица 3,4). У В(III) и АВ (IV) группы крови при глюкозе в диапазоне 6,2–6,9 ммоль/л общий IgE был равен $131,4 \pm 46,6$ кМЕ/л и $142,2 \pm 63,2$ кМЕ/л для АВ (IV) (Таблица 5, 6).

В подгруппе 3 (нарушение толерантности к глюкозе) у 0(I) и А(II) группы крови, показатели общего IgE резко падали до $43,61 \pm 15,12$ кМЕ/л и $86,2 \pm 42,61$ кМЕ/л соответственно, в отличие от В (III) и АВ (IV) групп крови, где общий IgE составлял $209,65 \pm 52,5$ и $213,2 \pm 109,3$ кМЕ/л (Таблица 3,4,5), то есть превышал верхнюю границу нормы в 2 раза. Тенденция к повышению общего IgE начиналась у В(III) и АВ (IV) групп крови уже с низких значений глюкозы (2,2-3,2 ммоль/л).

Рисунок 1. Дизайн исследования.

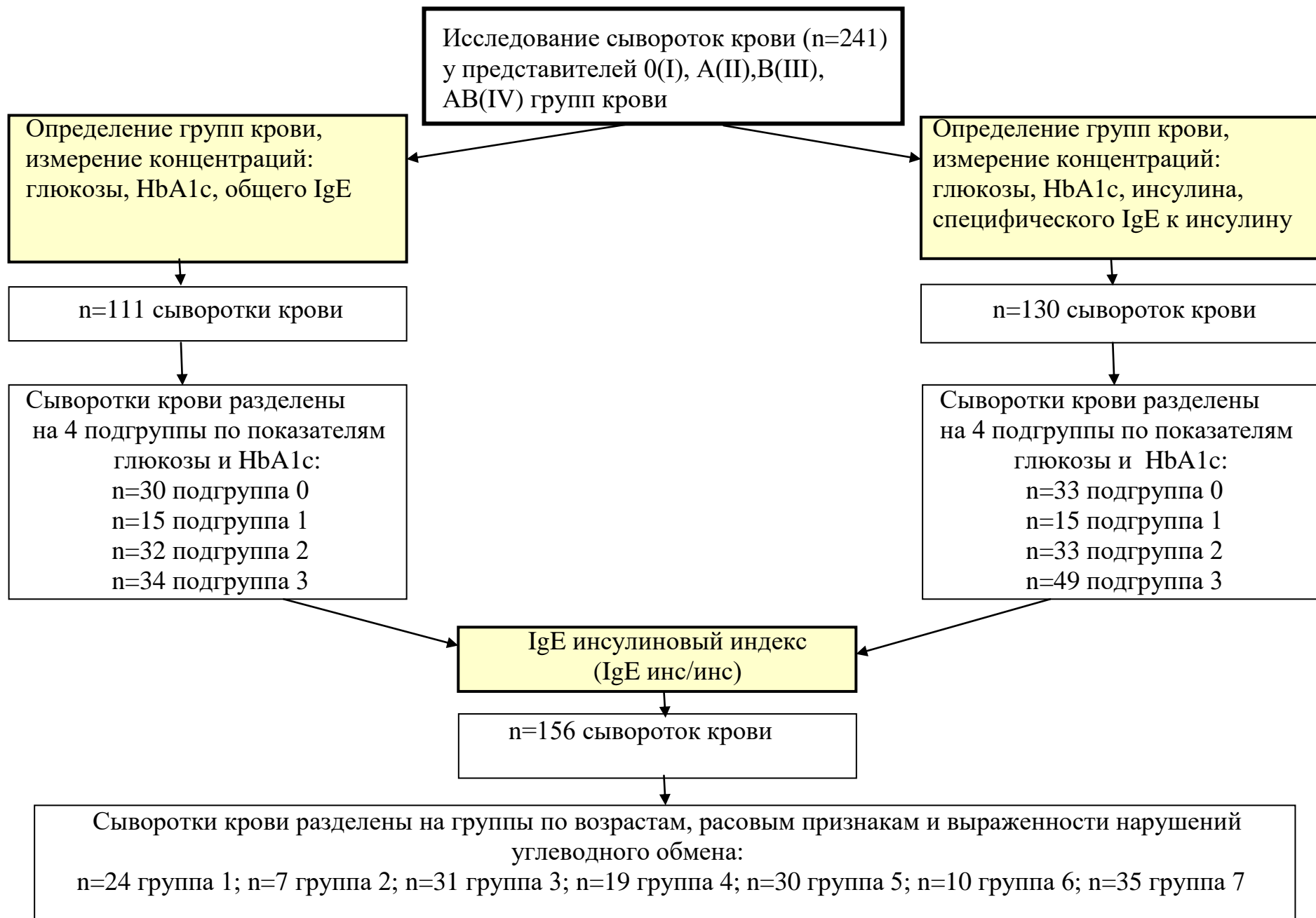


Таблица 1 – Сводная таблица корреляции парной зависимости между показателями углеводного обмена и группами крови 0(I), A(II), B(III), AB(IV) при определении общего и специфического IgE (n=241)

Группа Крови	Всего	Количество людей с нарушением углеводного обмена	Нарушение углеводного обмена (глюкоза и гликозилированный Hb выше нормы, % (>6,88 ± 0,15 ммоль/л; >6,43 ± 0,08 %))	r^*	p	Количество людей с СД2	СД II, % (глюкоза >11,4 ± 1,28 ммоль/л; гликозилированный Hb >8,8 ± 0,7%)	r^*	p	Количество людей с СД1	СД I, % (глюкоза >12,1 ± 2,4 ммоль/л; гликозилированный Hb >9,2 ± 1,3%)	r^*	p
0(I)	73	51	70%	0,9	0,010	31	43%	0,65	0,001	8	11%	0,62	0,045
A(II)	58	34	58,6%	0,71	0,025	23	39,6%	0,68	0,040	4	7%	1,0	0,011
B(III)	75	41	56,9%	0,58	0,002	23	32%	0,5	0,012	1	2,6%	1,8	-
AB(IV)	35	19	45,8	0,53	0,011	3	6,8	0,79	-	2	6,6	0,67	-

* $r = 0,8-1$ - сильная прямая взаимосвязь; * $r = -0,8$ до -1 - сильная обратная взаимосвязь; * $r = 0$ нет связи; * $r =$ посередине от 0 до 1 или от

0 до -1 - слабая связь (прямая или обратная).

Таким образом, у В(III) и АВ (IV) групп крови повышение уровня глюкозы соотносилось с повышением IgE (Таблица 5, 6). Вместе с тем у 0(I) и А(II) группы крови - при пониженной глюкозе (подгруппа 1), общий IgE падал в 3 раза ниже (0(I) - $38,78 \pm 15,92$ кМЕ/л; А(II) группа крови $42,68 \pm 12,4$ кМЕ/л) верхней границы нормы, как и при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) ($43,61 \pm 15,12$ кМЕ/л; $86,2 \pm 42,61$ кМЕ/л) (подгруппа 3), что ниже в 4 раза, чем у людей с В(III) группой крови при СД2.

Рост уровня общего IgE у людей с В(III) и АВ(IV) группой крови не носил характер скачков в ответ на повышение глюкозы, демонстрируя при предиабете общий IgE (130-140 кМЕ/л) - планомерное повышение уровня IgE, достигая своего максимума ($209,65 \pm 52,2$ кМЕ/л и $213,2 \pm 109,3$ кМЕ/л) при глюкозе 10,5 ммоль/л, то есть при возникновении сахарного диабета (Таблица 5,6). Последний факт свидетельствует об отсутствии воспалительной реакции, в отличие от других групп крови.

Таблица 2 – Показатели средних значений общего IgE, специфического IgE к инсулину и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) при глюкозе в норме у разных групп крови ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа 0(I) группы крови (n=14) глю(4,3-6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9-5,7 %)	Контрольная группа А(II) группы крови (n=14) глю(4,2-6,0 ммоль/л) HbA1c(4,8-5,7 %)	Контрольная группа В(III) группы крови (n=27) глю(4,2-6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8-5,9 %)	Контрольная группа АВ(IV) группы крови (n=8) глюкоза (4,2--6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8--5,9%)
Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л)	$5,07 \pm 0,20$	$4,88 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,49$
HbA1c (4,0-6,2 %)	$5,29 \pm 0,09$	$5,2 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,09$	$5,2 \pm 0,24$
Общий IgE[25,0-100,0 кМЕ/л]	$102,4 \pm 45,98$	$106,82 \pm 64,48$	$100,48 \pm 22,97$	$70,1 \pm 40,59$
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	$49,94 \pm 16,09$	$93,3 \pm 43,6$	$113,0 \pm 56,0$	$114,1 \pm 93,1$
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	$4,6 \pm 1,7$	$7,3 \pm 3,3$	$10,7 \pm 2,2$	$3,7 \pm 1,8$
IgEинс/инс	10,9	12,8	10,6	30,8

Таблица 3 - Показатели средних значений общего IgE, специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена с I(0) группой крови (X±m)

Показатель	Контрольная группа (n=14) глюкоза (4,3-6,0 ммоль/л) HbA1c (4,9-5,7%)	Подгруппа 1 (n=8) глюкоза (3,0-4,1 ммоль/л) HbA1c(4,2-5,0%)	Подгруппа 2 (n=22) глюкоза (6,2-7,6 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,8%)	Подгруппа 3 (n=29) глюкоза (8,0-20,3 ммоль/л); HbA1c (6,8-13,6%)
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	5,07 ± 0,2	3,8 ± 0,27 <i>p</i> =0,002	6,88 ± 0,15 <i>p</i> =0,004	11,49 ± 1,28 <i>p</i> =0,013
HbA1c [4,0-6,2%]	5,29 ± 0,09	4,7 ± 0,18 <i>p</i> =0,001	6,43 ± 0,08 <i>p</i> =0,002	8,8 ± 0,7 <i>p</i> =0,005
Общий IgE[25,0-100,0кМЕ/л]	102,4 ± 45,98	38,78 ± 15,92 <i>p</i> =0,068	261,88 ± 86,8 <i>p</i> =0,017	43,61 ± 15,12 <i>p</i> =0,007
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	49,94±16,09	124,83±67,9 <i>p</i> =0,075	42,2±8,7 <i>p</i> =0,001	33,3±8,6 <i>p</i> =0,002
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	4,6±1,7	5,9±3,87 <i>p</i> =0,028	16,5±3,6 <i>p</i> =0,002	18,0±5,0 <i>p</i> =0,008
IgEинс/инс	10,9	21,2	2,6	1,85

Примечание. *p*- достоверно относительно контрольной группы; подгруппа 0 - контрольная группа; подгруппа 1 - нижняя граница нормы, ниже нормы; подгруппа 2 - верхняя граница нормы и тенденция к превышению нормы; подгруппа 3 - выраженное нарушение толерантности к глюкозе.

Таблица 4 - Показатели средних значений общего IgE, специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена A(II) группы крови (X±m)

Показатель	Контрольная группа (n=14) глюкоза (4,2-6 ммоль/л) HbA1c (4,8-5,7%)	Подгруппа 1 (n=10) глюкоза (2,9-4,0 ммоль/л) HbA1c (4,2-4,8%)	Подгруппа 2 (n=19) глюкоза (6,2-7,8 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,9%)	Подгруппа 3 (n=15) глюкоза (8,2-16 ммоль/л); HbA1c (7-11,3%)
------------	--	---	--	--

Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	4,9 ± 0,28	3,42 ± 0,18 <i>p</i> =0,001	6,9 ± 0,2 <i>p</i> =0,002	11,21 ± 0,96 <i>p</i> =0,002
НbA1c [4,0 - 6,2%]	5,2 ± 0,14	4,42 ± 0,11 <i>p</i> =0,027	6,4 ± 0,13 <i>p</i> =0,003	8,67 ± 0,52 <i>p</i> =0,004
Общий IgE [25-100 кМЕ/л]	106,82 ± 64,48	42,68 ± 12,4 <i>p</i> =0,026	209,19 ± 103,57 <i>p</i> =0,054	86,2 ± 42,61 <i>p</i> =0,058
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	93,3±43,6	31,5±6,9 <i>p</i> =0,010	75,5±35,4 <i>p</i> =0,051	22,0±3,6 <i>p</i> =0,001
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	7,3±3,3	10,86±7,5 <i>p</i> =0,059	20,0±9,0 <i>p</i> =0,050	18,7±12,2 <i>p</i> =0,060
IgEинс/инс	12,8	2,9	3,8	1,2

Таблица 5 - Показатели средних значений общего IgE, специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена с В (III) группой крови ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (<i>n</i> =27) глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л) НbA1c (4,8-5,9%)	Подгруппа 1 (<i>n</i> =6) глюкоза (2,2-3,2 ммоль/л) НbA1c (3,7-4,3%)	Подгруппа 2 (<i>n</i> =18) глюкоза (6,2-6,9 ммоль/л); НbA1c (5,9-6,5%)	Подгруппа 3 (<i>n</i> =24) глюкоза (7,4-17,5 ммоль/л); НbA1c (6,7-12%)
Глюкоза [4,2-6,1 ммоль/л]	4,9 ± 0,2	2,7 ± 0,5 <i>p</i> =0,017	6,5 ± 0,09 <i>p</i> =0,001	10,11 ± 0,92 <i>p</i> =0,002
НbA1c[4,0-6,2%]	5,2 ± 0,09	4,0 ± 0,30 <i>p</i> =0,048	6,2 ± 0,07 <i>p</i> =0,002	8,05 ± 0,49 <i>p</i> =0,004
Общий IgE [25-100 кМЕ/л]	100,48 ± 22,97	103,2 ± 64,1 <i>p</i> =0,054	131,4 ± 46,6 <i>p</i> =0,022	209,65 ± 52,2 <i>p</i> =0,001
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	113,0±56,0	67,9±13,1 <i>p</i> =0,042	27,2±9,08 <i>p</i> =0,009	31,2±6,7 <i>p</i> =0,001
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	10,7±2,2	0,85±0,05 <i>p</i> =0,037	12,3±3,7 <i>p</i> =0,012	21,0±5,0 <i>p</i> =0,002
IgEинс/инс	10,6	80,0	2,2	1,5

Таблица 6 - Показатели средних значений общего IgE специфического IgE к инсулину и глюкозы у людей с нарушениями углеводного обмена с АВ (IV) группой крови ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=8) глюкоза (4,2--6,1 ммоль/л) HbA1c (4,8--5,9%)	Подгруппа 1 (n=6) глюкоза (2,2--3,2 ммоль/л) HbA1c (3,7--4,3%)	Подгруппа 2 (n=6) глюкоза (6,2--6,9 ммоль/л); HbA1c (5,9-6,5%)	Подгруппа 3 (n=15) глюкоза (7,4--17,5 ммоль/л); HbA1c (6,7--12%)
Глюкоза [4,2--6,1 ммоль/л]	5,1±0,49	3,35±0,5 <i>p</i> =0,026	6,7±0,1 <i>p</i> =0,010	11,1±0,74 <i>p</i> =0,001
HbA1c[4--6,2%]	5,2 ± 0,24	4,4±0,30 <i>p</i> =0,029	6,15±0,05 <i>p</i> =0,005	8,7±0,5 <i>p</i> =0,002
Общий IgE[25--100 кМЕ/л]	66,8 ±34,5	47,35 ± 64.1 <i>p</i> =0,056	142,2 ± 63,2 <i>p</i> =0,036	213,2 ± 109,3 <i>p</i> =0,039
Специфический IgE к инсулину (0-50 кЕ/л)	114,1±93,1	73,7±23,5 <i>p</i> =0,054	31,35±5,15 <i>p</i> =0,044	82,0±26,4 <i>p</i> =0,047
Инсулин (2-25 мкЕ/мл)	3,7±1,8	22,2±5,6 <i>p</i> =0,057	9,2±4,4 <i>p</i> =0,060	48,0±7,4 <i>p</i> =0,040
IgE инс/инс	30,8	2,3	3,4	1,7

Особенности изменения параметров инсулина и специфического IgE в норме и при нарушении углеводного обмена в зависимости от антигенных детерминант групп крови.

В норме, уровень инсулина для 0(I) и АВ(IV) групп крови характеризовался наименьшим уровнем продукции - 4,6±1,7 мкЕ/мл и 3,7±1,8 соответственно (Таблица 2). А(II) группа крови имела более высокие средние значения уровня инсулина в сыворотке крови – 7,3±3,3 мкЕ/мл. В(III) характеризовалась наибольшим уровнем инсулина и составила 10,7±2,2 мкЕ/мл.

Уровень специфического IgE к инсулину в норме распределился следующим образом: 0(I) группа крови – 49,94 ± 16,09 кЕ/л - это самые низкие значения (Таблица 2). А(II) – уровень IgE к инсулину был в два раза выше и составил 93,3 ± 43,6 кЕ/л. В(III) и АВ(IV) – имели самые высокие цифры IgE к инсулину – 113,0 ± 56,0 кЕ/л и 114,1 ± 93,1 кЕ/л.

Если оценить отношение между уровнем продукции специфических IgE к инсулину и уровнем продукции инсулина (IgE_{инс/инс}), то мы получим для контрольной группы следующие цифры: 0(I) группа крови - IgE к инсулину продуцируется в 10,9 раз больше, чем инсулина; для А(II) IgE к инсулину продуцируется в 12,8 раз больше, чем инсулина; для В(III) группы крови IgE к инсулину продуцируется в 10,6, а для АВ(IV) – 30,8 раз больше, чем инсулина (Таблица 6).

В подгруппе 1, имеющей уровень глюкозы и HbA1c ниже нормы можно отметить, что В(III) характеризовалась самыми низкими значениями инсулина – $0,85 \pm 0,05$ мкЕ/мл (Таблица 5), что в 10 раз ниже, чем у других групп и ниже данных контроля в 12,6 раз. Самые высокие значения IgE к инсулину при пониженном уровне глюкозы – 3-4 ммоль/л продемонстрировала 0(I) группа крови (Таблица 3) - $124,83 \pm 67,9$ кЕ/л, то есть, при пониженном уровне глюкозы у 0(I) группы крови, уровень специфических IgE к инсулину был как в контрольных группах А(II), В(III), АВ(IV) групп крови, который составлял $93,3 \pm 43,6$, $113,0 \pm 56,0$ и $114,1 \pm 93,1$ кЕ/л соответственно (Таблица 2), в то время как уровень инсулина был на уровне контрольной группы 0(I) группы крови ($5,9$ мкЕ/мл). У А(II), В(III), АВ(IV) групп крови, при низкой глюкозе, понижался и уровень IgE к инсулину ($31,5 \pm 6,9$, $67,9 \pm 13,1$, $73,7 \pm 23,5$ кЕ/л соответственно). Можно предположить, что в связи с низкой продукцией инсулина и специфических IgE к инсулину, характерных для 0(I) группы крови в норме, понижение глюкозы индуцирует более высокую продукцию IgE специфических к инсулину антител, и данное соотношение наиболее физиологично для этой группы крови. Подгруппа 2 включает контингент, имеющий уровень глюкозы и HbA1c по верхней границе нормы и тенденции к превышению нормы (пограничное состояние). В этой ситуации, В(III) группа крови имеет наименьший уровень продукции инсулина и IgE к инсулину, отношение IgE_{инс/инс} = 2,2 (Таблица 5). Для А(II) группы крови - отношение IgE_{инс/инс} = 3,8 (Таблица 4). 0(I) группа крови - IgE_{инс/инс} = 2,6 (Таблица 3). АВ(IV) IgE_{инс/инс} = 3,4 (Таблица 6). Таким образом, в подгруппе 2 (предиабет) отношение IgE_{инс/инс} отражает повышение уровня продукции инсулина, IgE к инсулину снижается относительно контроля, независимо от групп крови, характеризуя нарушение гликемии натощак. В подгруппе 3 у всех групп

крови наблюдается высокий уровень инсулина (в среднем более 20 мкЕ/мл), снижается уровень IgE к инсулину по сравнению с контрольной группой независимо от группы крови. По мере возрастания глюкозы более 6,2 ммоль/л, отношение уровня IgE к инсулину и уровень инсулина (IgEинс/инс), падает. При нарушении углеводного обмена соотношение IgEинс/инс, по отношению к контрольной группе (более 11), начинает падать до 3 и ниже, а в подгруппе 3 – это отношение уже составляет в среднем 1,5. В то время как в контрольной группе это соотношение в среднем 16.

Показано, что индексы соотношения между метаболитами являются эффективными показателями при диагностике и контроле лечения. Так, является парадигмой, что при сахарном диабете соотношение инсулин/глюкозагон снижено (Северин, 2011). Известен индекс НОМА IR, отражающий отношение глюкозы натощак (ГНТ)/инсулин. Повышение этого индекса является эффективным показателем признаков сахарного диабета (Ройтберг и др., 2014). Отмечают (Гайдук и др., 2013), что индексы соотношения между цитокинами являются эффективными показателями состояния больного. Так, при оптимизации аллергического статуса отношение ИЛ-4/ IFN γ увеличивался от 4,2 до 8,0. А отношение ИЛ-4/ ИЛ-10 при аллергиях составлял 1,2, после улучшения состояния поднимался до 5. Полученные нами данные позволяют выдвинуть гипотезу о регуляторной роли IgE к инсулину, так как чем больше продуцируется инсулина в ответ на глюкозу, тем меньше концентрация IgE к инсулину. Чем меньше инсулина, тем больше «несвязанного» IgE. Понижение величин глюкозы ниже нормы, например у 0(I) группы крови приводит к наибольшим значениям специфических IgE к инсулину. Существует мнение, что важным компонентом формирования аутоиммунных процессов при нарушениях углеводного обмена являются антитела к рецепторам инсулина, что может приводить к «нейтрализации инсулина», следовательно, к инсулинорезистентности (ИР). Считают, что идентификация антител к этим рецепторам позволяет не только объяснить резистентность к инсулину, но и расширить наши знания об их структурно-функциональных взаимосвязях. Известно, что уровень инсулина, при наличии антител к рецепторам повышается в 5-50 раз. Тем самым, IgE, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью, предназначен для удаления из

организма малых концентраций антигенов, маскированных антигенов, антигенные свойства которых заключаются только в конформационных изменениях поверхностных структур (Зубаткина и др., 2015).

Информативность изменений уровня IgE к инсулину как система индивидуального типирования при ранней диагностике нарушений углеводного обмена.

Ранние нарушения углеводного обмена, которые не демонстрируют выраженных критериев сахарного диабета, являются трудно диагностируемыми и растягиваются на годы. Из видимых нарушений углеводного обмена можно выделить следующие. Предиабет - это нарушение углеводного обмена, приводящее к высокому риску развития СД, при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для постановки диагноза СД. Предиабет обусловлен количественным или качественным дефицитом инсулина (Негода С.В. и др. 2018). Особенность предиабета - отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранным обеспечением органов и тканей; недиагностированный СД 2 типа (Данилова Л.А. и др., 2020). Среди пациентов с СД1 и СД2 обозначается особая группа больных латентным аутоиммунным диабетом взрослых Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Отмечена роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых (Саприна и др., 2011). Количественное определение специфических IgE антител позволяет оценить взаимосвязь между уровнем антител к инсулину и клиническими проявлениями аллергии. Принято считать, что аллергическая реакция на инсулин - это реакция иммунной системы организма человека на введение аллергена с образованием специфических антител (IgE) и запуском процесса сенсибилизации. Однако физиологические уровни IgE к инсулину не изучены. Задачей исследования данной главы явилась разработка способа ранней диагностики нарушений углеводного обмена *in vitro*, предшествующих возникновению толерантности к глюкозе.

В исследовании участвовали 156 человек, которые были разбиты на 7 основных групп (Таблица 7).

1 группа здоровых молодых людей ($n=24$) в возрасте от 17 до 30 лет со средним значением глюкозы $5,06\pm 0,07$ ммоль/л и HbA1c $5,4\pm 0,06$ %. Средний уровень IgЕинс составил $151\pm 12,2$ кЕ/л, инсулина $7,3\pm 2,2$ мкЕ/мл. Соответственно, средний показатель отношения IgЕинс/инс (IgE/I) для этой группы = 22.

2 группа здоровых молодых людей из Нигерии ($n=7$) в возрасте от 17 до 22 лет со средним значением глюкозы $5,1\pm 0,03$ ммоль/л и HbA1c $5,1\pm 0,12$ %, средний уровень IgЕинс составил $283,0\pm 118,2$ кЕ/л, инсулина $2,9\pm 0,8$ мкЕ/мл. Соответственно, вычисленный показатель отношения IgЕинс/инс составил 97.

3 группа здоровых молодых людей, средние показатели группы 1+ группы 2 ($n=31$) в возрасте от 17 до 30 лет со средним значением глюкозы $5,08\pm 0,02$ ммоль/л и HbA1c $5,25\pm 0,15$ %. Средний уровень IgЕинс составил $217,0\pm 66,0$ кЕ/л, инсулина $5,1\pm 2,2$ мкЕ/мл. Соответственно, средний показатель отношения IgЕинс/инс для этой группы - 42.

4 группа здоровых взрослых людей ($n=19$) в возрасте от 38 до 65 лет со средним значением глюкозы $5,03\pm 0,07$ ммоль/л и HbA1c $5,2\pm 0,06$ %, средний уровень IgЕинс составил $100,0\pm 34,4$ кЕ/л, инсулина $7,8\pm 2,6$ мкЕ/мл. Соответственно, определенное отношение IgЕинс/инс (IgE/I) = 13.

Таким образом, в группах 1-4, имеющих разные возрастные критерии и нормальный уровень глюкозы и HbA1c продемонстрированы граничные параметры IgE-инсулинового индекса (IgЕинс/инс) нормы для здоровых людей. Он составляет от 13 до 97. Наименьший индекс имеют здоровые люди от 38 до 65 лет (Таблица 7).

Группа 5 - взрослые люди с нарушением углеводного обмена (нарушение гликемии натощак) ($n=30$) в возрасте от 31 до 90 лет со средним уровнем глюкозы $6,5\pm 0,13$ ммоль/л и HbA1c $6,1\pm 0,07$ %, средний уровень IgЕинс составил $48,3\pm 14,3$ кЕ/л, инсулина $13,0\pm 2,2$ мкЕ/мл. Соответственно, определенное отношение IgЕинс/инс (IgE/I) = 3,7.

Группа 6 - молодые люди с СД1 типа ($n=13$), принимающие инсулин в возрасте от 19 до 34 лет со средним уровнем глюкозы $9,0\pm 1,5$ ммоль/л и HbA1c $7,6\pm 0,8$ %. Средний уровень IgЕинс составил $135,6\pm 56,0$ кЕ/л, а инсулина $46,0\pm 13,7$ мкЕ/мл. Соответственно, отношение IgЕинс/инс для этой группы составил лишь 2,9, что ниже контрольной группы 3 (здоровых молодых людей) в 14 раз.

Группа 7 - взрослые люди с выраженным нарушением толерантности к глюкозе (n=35) в возрасте от 43 до 78 лет со средним уровнем глюкозы $10,9 \pm 0,13$ ммоль/л и HbA1c $8,4 \pm 0,07$ %, средний уровень IgEинс составил $28,8 \pm 3,47$ кЕ/л, инсулина $19,2 \pm 0,9$ мкЕ/мл. Соответственно, определенное отношение $\text{IgEинс/инс} = 1,5$.

Таким образом, в группах 5-7, характеризующихся нарушением углеводного обмена разной степени тяжести IgE-инсулиновый индекс составляет меньше 3,7 (Таблица 7).

Таблица 7. Показатели всех исследуемых групп по возрастному критерию, уровню глюкозы и HbA1c и индексу отношения концентрации специфического IgE инсулина к концентрации инсулина (IgE/I)

Группы	Описание групп	N, кол-во людей	Возраст, лет	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %	Спец. IgE к инсулину, кЕ/л	Инсулин, мкЕ/мл	IgEинс/инс, индекс
1	Здоровые молодые люди/европейцы	24	17-30	$5,06 \pm 0,07$	$5,4 \pm 0,06$	$151 \pm 12,2$	$7,3 \pm 2,2$	22
2	Здоровые молодые люди из Нигерии	7	17-22	$5,1 \pm 0,03$	$5,1 \pm 0,12$	$283 \pm 11,8,2$	$2,9 \pm 0,8$	97
3	Здоровые молодые люди/1 группа +2 группа	31	17-30	$5,08 \pm 0,02$	$5,25 \pm 0,15$	217 ± 66	$5,1 \pm 2,2$	42
4	Здоровые взрослые люди	19	38-65	$5,03 \pm 0,07$	$5,2 \pm 0,06$	$100 \pm 34,4$	$7,8 \pm 2,6$	13
5	Взрослые люди с нарушением углеводного обмена	30	31-90	$6,5 \pm 0,13$	$6,1 \pm 0,07$	$48,3 \pm 14,3$	$13,0 \pm 2,2$	3,7
6	Молодые люди с сахарным диабетом 1 типа	13	19-34	$9,0 \pm 1,5$	$7,6 \pm 0,8$	$135,6 \pm 5,6$	$46 \pm 1,3,7$	2,9
7	Взрослые люди с выраженным нарушением толерантности к глюкозе	35	43-78	$10,9 \pm 0,13$	$8,4 \pm 0,07$	$28,8 \pm 3,47$	$19,2 \pm 0,9$	1,5

Эффективность предложенного нами способа можно оценить с помощью математического моделирования, включающего:

$$\text{чувствительность} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноотрицательные}} * 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \frac{\text{истинно отрицательные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноположительные}} * 100\%;$$

$$\text{диагностическая ценность} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноположительные}} * 100\%.$$

Для этого необходимо определить какой контингент относится к истинно положительным; ложноположительным; истинно отрицательным; ложноотрицательным с помощью предлагаемого индекса. Так, истинно положительные – это пациенты с глюкозой более 6,3 ммоль/л, HbA1c более 6,5%, имеющие IgЕинс/инс индекс ниже 3,7 (n=59). Истинно отрицательные – это здоровые люди с глюкозой ниже 6,3 ммоль/л, HbA1c ниже 6,2-6,5 %, IgЕинс/инс индекс выше 5,4 (n=36). Ложноотрицательные – глюкоза ниже 6,3 ммоль/л, HbA1c ниже 6,2-6,5 %, IgЕинс/инс индекс ниже 3,7 (n=15), что может указывать на предрасположенность к сахарному диабету. Ложноположительные – глюкоза выше 6,1-6,6 ммоль/л, HbA1c выше 6,2-6,4 %, IgЕинс/инс индекс выше 5,4-10,0 (n=15), что может быть при повышении уровня глюкозы, например при приеме пищи.

Результаты расчета специфичности, чувствительности и диагностической ценности метода отражены в формулах:

$$\text{чувствительность} = \frac{59}{59+15} * 100\% = 80\%;$$

$$\text{специфичность} = \frac{36}{59+15} * 100\% = 49\%;$$

$$\text{диагностическая ценность} = \frac{59}{59+15} * 100\% = 80\%.$$

Учёт результатов производят по шкале (Таблица 8).

Таблица 8. Шкала оценки состояния углеводного обмена по расчётному инсулиновому индексу IgE/I

IgЕинс/инс индекс	Оценка состояния
Более 5,0	нормальный уровень углеводного обмена
4,0- 4,9	пограничная ситуация
3,0 – 3,9	при прогрессивном снижении индекса констатируем нарушение углеводного обмена, есть предрасположенность к сахарному диабету

2,1-2,9	имеет место выраженное нарушение углеводного обмена, скрытый диабет
Менее 2,0	нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет

ВЫВОДЫ

1. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между 0 (I) группой крови ($r=0,9$) и гликемией натощак (нарушение углеводного обмена). Наибольшая степень корреляции прослеживается между А (II) группой крови и возникновением сахарного диабета 1 типа ($r=1,0$). Наименьший процент СД 1 и СД 2 наблюдается у пациентов, имеющих В (III) и АВ (IV) группы крови.

2. При уровне глюкозы в норме значения общего IgE практически одинаковы для всех групп крови (X среднее общего IgE=102 кМЕ/л).

3. У 0 (I) и А (II) групп крови максимальный всплеск общего IgE наблюдается при предиабете (261,88 кМЕ/л и 209,19 кМЕ/л соответственно) и резко падает при СД2 – у 0(I) группы крови 43,61 кМЕ/л и у А(II) – 86,2 кМЕ/л, что указывает на формирование провоспалительной реакции.

4. У людей с В (III) и АВ (IV) группой крови повышение уровня глюкозы сопровождается увеличением уровня общего IgE. При СД2 у В (III) и АВ (IV) общий IgE в 5 раз выше, чем у 0 (I) и А (II) групп крови, что может указывать на «аллергический» путь, связанный с противовоспалительным каскадом.

5. При нормальных показателях уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у В (III) регистрируются наибольшие значения инсулина и IgE к инсулину (инсулин 10,7 мкЕ/мл; IgEинс 113,0 кЕ/л), чем 0 (I) и А (II) группы крови.

6. При предиабете выработка инсулина у 0 (I) и А (II) групп крови повышается в 3 раза по сравнению с контрольной группой, в то время как у В (III) группы крови инсулин остается на уровне контрольной группы, однако значение IgE к инсулину становится в 5 раз ниже контроля.

7. Отношение IgEинс/инс отражает степень нарушения углеводного обмена, может иметь прогностическое значение при уточнении выраженности нарушения углеводного обмена.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- **Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И.** Анализ уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови людей с различными типами нарушений углеводного обмена и группами крови 0(I), А(II), В(III) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – №8. – С. 476-481. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-8-476-481

- **Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г.** Особенности IgE-поликлонального ответа при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенов группы крови // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19. - №6. - С. 789-796. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6

- **Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Косенко Е.П., Харатян Т.Э.** Биохимические показатели нарушения углеводного обмена в зависимости от антигенов группы крови // News of Science and Education. - 2017. – Т.10. - №3. – С. 012-017.

- **Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г.** Реагин специфическая реакция представителей разных групп крови как система индивидуального типирования заболеваний поджелудочной железы с нарушениями углеводного обмена // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2018. - №3(151). - С. 64-70

- **Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г.** Реагин-специфическая реакция на уровень инсулина при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенных детерминант групп крови (в системе АВ0) // Медицинская иммунология. - 2018. - Т. 20. - №4. - С. 589-596. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4

- Патент 2695073 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ ранней диагностики нарушения углеводного обмена / Телесманич Н.Р., **Коновальчик М.А.**, Микашинович З.И., Криволапова Э.Г., Ромашенко А.В. Заявитель и патентообладатель Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г., Ромашенко А.В. - № 2018121386/04; заявл. 08.06.2018; опубл. 19.07.2019, Бюл.№20).